This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.



New 4-((1H-Imidazol-4-yl)piperidin-1-yl)anilide derivatives inhibit sodium/proton exchange - useful in treatment of e.g. hypertension and arrhythmia

Patent Assignee: SYNTHELABO; SANOFI-SYNTHELABO

Inventors: ADLER M; CREMER G; DAUMAS M; DELLAC G; HOORNAERT C; ROUANNET V;

ADLER M A

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
WO 9900379	Al	19990107	WO 98FR1288	A	19980619	199909	В
FR 2765221	Al	19981231	FR 977900	A	19970625	199909	
AU 9882206	A	19990119	AU 9882206	A	19980619	199922	
ZA 9805518	A	19990428	ZA 985518	A	19980624	199922]
EP 991639	A1	20000412	EP 98932237	A	19980619	200023	
7 20 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10 10	. J L.,		WO 98FR1288	A	19980619]	

Priority Applications (Number Kind Date): FR 977900 A (19970625)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
WO 9900379	A1	F		C07D-401/04	
ES FI GB GE G MN MW MX N	H GM G O NZ PL	W HU ID IL I . PT RO RU S	S IP KI D SE S	G SI SKSL TJ T M	RBY CA CH CN CU CZ DE DK EE C LK LR LS LT LU LV MD MG MK I TR TT UA UG US UZ VN YU ZW
Designated Sta MC MW NL O	ites (Regi	onal): AT BE SE SZ UG ZV	CH CY	DE DK EA ES F	I FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU
EP 991639	A1	F		C07D-401/04	Based on patent WO 9900379
Designated Sta NL PT RO SE		ional): AL AT	BE CH	CYDE DK ES FI	FR GB GR IE IT LI LT LU LV MK
AU 9882206	A			C07D-401/04	Based on patent WO 9900379
ZA 9805518	A		47	C07D-000/00	
FR 2765221	A1			C07D-401/14	

Abstract: WO 9900379 A

4-[(1H-Imidazol-4-yl)piperidin-1-yl]anilide derivatives of formula (I) and their salts are new. R1 = H or 1-4C alkyl; R2 = 1-6 C alkyl, 3-7C cycloalkyl or (3-7C)cycloalkyl(1-5C)alkyl; R3 = -OR4, -O(CH2)n-NR5R6, -NH-C(NH)NH2, -NHC(NH)N(CH3)2, -NR5R6, -NR5(CH2)nNR6R7 or a group of formula (i); X = O, S, -CHR8, -NR8, SO or SO2; M = 1 or 2; M = 2-4; R4-R8 = H, 1-6C alkyl, 3-7C

cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl(1-5C, kyl, phenyl, phenyl(1-6C)alkyl or 5- of membered heteroaryl in which the heteroatoms are O, N or S.

USE - (I) inhibit sodium/proton exchange and are useful in the treatment of arterial and pulmonary hypertension, cardiac arrhythmia, cardiac ischaemia, cardiac infarctus, cardiac insufficiency, angina pectoris, peripheralorgan, lower member, and central nervous system ischaemias, nephropathies, oedema, fibroses and cancers, as well as diseases characterised by hyperplasia and hypertrophia of the heart and blood vessels. They may also be used to protect organs during surgery and organ transplantation. Administrationis oral or and in a daily dosage of 1-1000 mg/kg, 1-4 times daily.

Dwg.0/0

$$\begin{array}{c|c}
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & \\$$

Derwent World Patents Index © 1999 Derwent Information Ltd. All rights reserved. Dialog® File Number 351 Accession Number 12299558



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classificati n internati nale des brevets ⁶: C07D 401/04, A61K 31/415, C07D

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 99/00379

(43) Date de publication internationale:

7 janvier 1999 (07.01.99)

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR98/01288

(22) Date de dépôt international:

19 juin 1998 (19.06.98)

(30) Données relatives à la priorité:

97/07900

401/14

25 juin 1997 (25.06.97)

FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHE-LABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).

(72) Inventeurs; et

- (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CREMER, Gérard [FR/FR]; 35, rue de Sables, F-91420 Morangis (FR). DAUMAS, Marc [FR/FR]; 9, rue Sainte Barbe, 78640 Neauphle-le-Château (FR). ADLER, Marie-Angèle [FR/FR]; 7, rue Leneveux, F-75014 Paris (FR). DELLAC, Geneviève [FR/FR]; 154, rue Lavoisier, F-91420 Morangis (FR). ROUANNET, Véronique [FR/FR]; 35, rue Charles Péguy, F-91120 Palaiseau (FR). HOORNAERT, Christian [BE/FR]; 49, avenue Aristide Briand, F-92160 Antony (FR).
- (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

- (54) Title: 4-[(1H-IMIDAZOL-4-YL)PIPERIDIN-1-YL]ANILIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION IN THERAPY
- (54) Titre: DERIVES DE 4-[(1H-IMIDAZOL-4-YL)PIPERIDIN-1-YL]ANILIDE; LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which R_1 represents a hydrogen atom or a linear or branched (C_1-C_4) alkyl group; R_2 represents a linear or branched (C_1-C_6) alkyl, cyclo (C_3-C_7) alkyl or cyclo (C_3-C_7) alkyl (C_1-C_5) alkyl group; R_3 represents a $-OR_4$, $-O(CH_2)_nNR_5R_6$, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(CH_3)_2$, $-NR_5R_6$, $-NR_5(CH_2)_nNR_6R_7$ group, a group (a), X being selected among the oxygen and sulphur atoms and the $-CHR_8$, $-NR_8$, -SO- and $-SO_2-$ groups; R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 being a hydrogen atom, a linear or branched (C_1-C_6) alkyl, cyclo (C_3-C_7) alkyl, cyclo (C_3-C_7) alkyl, cyclo (C_3-C_7) alkyl, phenyl, phenyl (C_1-C_6) alkyl or heteroaryl group; m=1 or 2 and m=2, 3 or 4. The invention is applicable in therapy.

$$-N$$
 $(CH_2)_n$ (a)

(57) Abrégé

Composés de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_2 représente un groupe (C_1-C_5) alkyle droit ou ramifié, cyclo (C_3-C_7) alkyle ou cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5) alkyle et R_3 représente un groupe $-OR_4$, $-O(CH_2)_nNR_5R_6$, $-NHC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(CH_3)_2$, $-NR_5R_6$, $-NR_5(CH_2)_nNR_6R_7$, un groupe (a), X étant ch isi parmi les atomes d'oxygène et de soufre et les groupes $-CHR_3$, $-NR_3$, -SO et $-SO_2$ —, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 étant un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, cyclo (C_3-C_7) alkyle, cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5) alkyle, phényle, phényl (C_1-C_6) alkyle ou hétéroaryle, m=1 ou 2 et m=2, 3 ou 4. Application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
ΑU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ.	Swaziland
AZ	Azerbaldjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM ·	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	, WT	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	Œ	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israči	MR	Mauritanie	UG	Ouganda .
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NR	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	zw	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		,
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	ΚZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ -	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Dérivés de 4-[(1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]anilide. leur préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des dérivés de 5 4-[(1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]anilide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I)

10

15

dans laquelle

 R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié,

R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle (C₁-C₅) alkyle et R₃ représente soit un groupe -OR₄, soit un groupe -O(CH₂)_nNR₅R₆, soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe -NHC(NH)N(CH₃)₂, soit un groupe -NR₅R₆, soit un groupe -NR₅(CH₂)_nNR₆R₇.

soit un groupe -N X , X étant choisi parmi les $-(CH_2)_m$

30

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes -CHR $_8$, -NR $_8$, -SO- et -SO $_2$ -, R $_4$, R $_5$, R $_6$, R $_7$ et R $_8$ étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un groupe (C $_1$ -C $_6$) alkyle droit ou ramifié, un groupe

35 cyclo(C₃-C₇)alkyle, un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle(C₁-C₅) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl(C₁-C₆)alkyle ou un groupe hétéroaryle de 5 à 6 côtés, les hétéroatomes étant choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre et d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4,

à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides. pharmaceutiquement acceptables.

Selon l'invention les composés préférés sont ceux pour lesquels

 R_1 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe $cyclo(C_3-C_7)$ alkyle, et

R₃ représente soit un groupe -OR₄, soit un groupe

10 -0 (CH₂)_nNR₅R₆, soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe -NHC(NH)N(CH₃)₂, soit un groupe -NR₅R₆, soit un groupe

-NR $_5$ (CH $_2$) $_n$ NR $_6$ R $_7$, soit un groupe — N X X étant choisi 15

parmi l'atome d'oxygène et les groupes -CHR $_8$, -NR $_8$, R $_4$, R $_5$, R $_6$, R $_7$ et R $_8$ étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un groupe (C $_1$ -C $_6$) alkyle droit ou

20 ramifié, un groupe phényle, un groupe phényl(C₁-C₆)alkyle ou un groupe hétéroaryle de 5 à 6 côtés, l'hétéroatome étant un atome d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4,

à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides 25 pharmaceutiquement acceptables.

Les composés particulièrement préférés sont ceux pour lesquels R_1 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié,

30 R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle, et R_3 représente soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe

-NR₅(CH₂)_nNR₆R₇, soit un groupe — N
$$X$$
 X étant un 35

groupe $-NR_8$, R_5 , R_6 , R_7 et R_8 étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, m=1 ou 2 et n=2, 3 ou 4, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceu-

tiquement acceptables.

Les composés de choix sont choisis parmi le 3-[(cyclopropylcarbonyl) amino] -N-[2-(diméthylamino) éthyl] -4-[4-(5-5 méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)butyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le N-(aminoiminométhyl)-3-[(2,2-diméthyl-1-oxopropyl) amino]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl] 10 benzamide, le N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl]-3méthylbutanamide, le N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl] phényl]cyclopropanecarboxamide, le N-[2-(diméthylamino) 15 éthyl] -3-[(2,2-diméthyl-1-oxopropyl)amino] -4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le N-(aminoiminométhyl) -3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-(5-méthyl-1Himidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide et le 3-[(cyclopropylcarbonyl) amino] -N-[2-(méthylamino) éthyl] -4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, 20 à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon les procédés illustrés dans les schémas 1 et 2 ; dans ces schémas le groupe -C(C₆H₅)₃ représente un groupe protecteur triphénylméthyle (groupe trityle).

Pour préparer les composés de formule (Ia) et (Ib), on fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle Hal représente un atome d'halogène avec un alcool de formule ROH dans laquelle R représente un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié et on obtient un composé de formule (III) que l'on fait réagir avec un composé de formule (IV) dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment, dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide en présence

solvant aprotique comme le diméthylformamide en présence d'une base comme la N,N-diisopropyléthylamine, pour obtenir un composé de formule (V) que l'on traite par du chlorure de triphénylméthyle dans un solvant tel que le Schéma 1

35

(Ib)

dichlorométhane en présence d'une base comme la N-méthylmorpholine pour préparer un composé de formule (VI) que
l'on soumet à une hydrogénation catalytique et on obtient
un composé de formule (VII) que l'on fait réagir avec un
composé de formule R₂COHal dans laquelle Hal représente un
atome d'halogène et R₂ est tel que défini précédemment et
on obtient un composé de formule (VIII).
Ensuite si on veut préparer un composé de formule (Ia) qui
correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R₃
représente un groupe -OR₄, R₄ étant un atome d'hydrogène ou
un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié alors on déprotège
le poyau imidazole du composé de formule (VIII)

le noyau imidazole du composé de formule (VIII)
correspondant dans des conditions classiques connues de
l'homme du métier puis on réalise éventuellement une
hydrolyse de la fonction ester.

Si on veut préparer un composé de formule (Ib) qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R₃ représente soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe -NHC(NH)N(CH₃)₂, alors on fait réagir le composé de formule (VIII) correspondant avec un composé de formule H₂NC(NH)N(R₉)₂ dans laquelle R₉ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle pour obtenir un composé de formule (XI) dont on déprotège le noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

25

35

Lorsqu'on veut obtenir un composé de formule (Ic) qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R₃ représente soit un groupe -OR₄ (R₄ étant un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, cyclo(C₃-C₇)alkyle(C₁-C₅)alkyle, phényle, phényl(C₁-C₆)alkyle ou hétéroaryle de 5 à 6 côtés les hétéroatomes étant choisis parmi les atomes d'oxygène de soufre et d'azote), soit un groupe -O(CH₂)_nNR₅R₆, soit un groupe -NR₅(CH₂)_nNR₆R₇ (R₅, R₆, R₇ et n étant tels que définis précédemment),

soit un groupe -N X X étant choisi parmi les $(CH_2)_m$

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes -CHR8, -NR8,

10

-SO- et -SO₂- et R₈ et m étant tels que définis précédemment, alors on procède selon le schéma 2.

On traite le composé de formule (VIII) correspondant en milieu basique et on obtient un composé de formule (IX) que l'on fait réagir avec un composé de formule R₃H (R₃ étant tel que défini ci-dessus) dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole pour préparer un composé de formule (X) dont on déprotège le noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

Dans une variante selon l'invention, on peut préparer les composés de formule (Ic) en faisant réagir les composés de formule (Ia) correspondants dans laquelle R3 représente un groupe -OR4, R4 étant un atome d'hydrogène, avec un composé de formule R3H dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide en présence d'un base comme la N,N-diisopropyléthylamine et de 1,1'-carbonyldiimidazole puis en réalisant une déprotection du noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

Les composés de départ sont décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme de métier.

Ainsi la préparation des composés de formule (IV) est décrite dans la demande de brevet européen EP 0507650.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter. Les micro-analyses et les spectres IR, RMN et de masse confirment la structure des composés obtenus. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Les rapports (x:y) correspondent au rapport (acide:base).

Schéma 2

ROOC

NH

$$R_1$$
 $C(C_6H_5)_3$
 $C(C_6H_5)_3$

Exemple 1 (composé n° 11)

N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl]cyclopropanecarboxamide

- 1.1. acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl] benzoate de méthyle
 - 1.1.1. 3-amino-4-[4-(5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1Himidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle
- 10 a) 4-fluoro-3-nitrobenzoate de méthyle
 On met 5 g (27 mmoles) d'acide 4-fluoro-3-nitrobenzoique en
 solution dans 50 ml de méthanol, on ajoute à la température
 ambiante 7,88 ml (108 mmoles) de chlorure de thionyle et on
 chauffe le mélange pendant 2 heures à la température de
 15 reflux. On évapore le milieu réactionnel à sec et on reprend
 le résidu par 150 ml de dichlorométhane. On lave
 successivement par 2 fois 10 ml d'une solution aqueuse
 saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 ml d'eau
 et on sèche sur sulfate de magnésium.
- 20 On obtient 5,37 g de produit.

Rendement = 91 %

Point de fusion = 70 °C

- b) 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3nitrobenzoate de méthyle
- On met en suspension dans un mélange de 10 ml de dichlorométhane et de 2 ml de diméthylformamide, 2,38 g (10 mmoles) de dichlorhydrate de 4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridine auxquels on ajoute 6,89 ml (40 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. On refroidit le mélange à 5 °C et on ajoute goutte à goutte 1,9 g (10 mmoles) de 4-fluoro-3-nitrobenzoate de méthyle en solution dans 5 ml de dichlorométhane. On laisse la température du mélange revenir à 0 °C puis on agite pendant 3 heures à cette température. On lave le milieu réactionnel avec 3 fois 10 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore les solvants.

 Après trituration dans l'éther, on obtient 2,2 g de produit

Rendement = 67 %

Point de fusion = 108 °C

sous forme d'une poudre beige.

c) 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4yl]pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle On met en suspension dans 190 ml de dichlorométhane à la température ambiante 20 g (58 mmoles) de 4-[4-(5-méthyl-1H-5 imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle, on ajoute 9,6 ml (87 mmoles) de N-méthylmorpholine puis 16,44 g (64 mmoles) de chlorure de trityle. On agite le mélange pendant 48 heures à la température ambiante et on ajoute 200 ml de dichlorométhane. On lave par 2 fois 150 ml d'eau. 10 On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore à sec. On cristallise le résidu obtenu dans l'éther. On obtient 27 g de produit. Rendement = 79 % Point de fusion = 228 °C

15

À.

3-amino-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1Himidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle Dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 10 q (17,02 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-20 imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle et une suspension de Nickel de Raney. On agite le mélange sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à décoloration de la solution surnageante, on filtre et on évapore le solvant. On triture le résidu dans l'éther glacé et on filtre.

On obtient 9,74 g de produit. Rendement = 95 % Point de fusion = 260 °C

1.1.2. 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-méthyl-1-30 (triphénylméthyl) -1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1yl]benzoate de méthyle

On met en suspension dans 255 ml de dichlorométhane 25 q (45 mmoles) de 3-amino-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1Himidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle et on refroidit le mélange à 0 °C sous azote. On ajoute 3,74 g 35 (47 mmoles) de pyridine puis goutte à goutte 4,94 q (47 mmoles) de chlorure de cyclopropanecarbonyle et on agite le milieu réactionnel pendant 1 heure à cette température. On laisse le mélange revenir à la température ambiante, on

10

ajoute 200 ml de dichlorométhane puis on lave par 2 fois 150 ml d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On reprend le résidu dans l'éther, on filtre et on sèche.

5 On obtient 25.8 g de produit. Rendement = 91,9 %

1.1.3. acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzoique

On met en suspension dans 150 ml de méthanol 13 g

(20,8 mmoles) de 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1yl]benzoate de méthyle, on ajoute 62,42 ml d'une solution
aqueuse de soude 1 M (62,42 mmoles) et on chauffe à la
température de reflux pendant 3,5 heures. On laisse le
mélange pendant une nuit à la température ambiante, on ajoute
400 ml d'eau et on évapore le méthanol. On acidifie à pH 4
avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 M, on
filtre et on sèche le composé obtenu à 50 °C.

On obtient 12,1 g de produit.

Rendement = 95 %

Point de fusion = 237 °C

25 1.2. N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl]cyclopropanecarboxamide

On met en suspension dans 100 ml de dichlorométhane 2,2 g
(3,6 mmoles) d'acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[530 méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1yl]benzoïque, on ajoute 1,4 ml (8 mmoles) de
N,N-diisopropyléthylamine puis on refroidit le mélange à
0 °C. On ajoute alors 0,52 ml (4,6 mmoles) de N-méthylpipérazine en solution dans 30 ml de dichlorométhane, on poursuit
1'agitation à cette température pendant 15 minutes puis on

1'agitation à cette température pendant 15 minutes puis on ajoute 2,4 g (4,6 mmoles) de benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate. On laisse la température du mélange remonter à la température ambiante pendant une nuit, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on

lave la phase organique avec successivement 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 8 %, 100 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 15 % puis 50 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 30 %. On filtre et on sèche sur sulfate de magnésium. ON filtre et on évapore à sec. On reprend le résidu dans 100 ml d'éther et on l'essore.

On obtient 2,1 g de dérivé tritylé que l'on reprend dans 57,6 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 60 ml d'eau et 60 ml d'acide acétique puis on chauffe pendant 3 heures à 80 °C. On évapore le milieu réactionnel, on reprend le résidu dans l'éther et on essore. On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (90:12:1).

On obtient 1,12 g de produit après cristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Rendement = 69 %

Rendement = 69 %

Point de fusion = 188 °C

Exemple 2 (composé n° 2)
4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle

2.1. 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle

Sous azote, on met 6,3 g (10,62 mmoles) de 3-amino-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle en suspension dans 55 ml de

30 dichlorométhane et on refroidit le mélange à 0-5 °C. On ajoute alors 0,95 ml (11,74 mmoles) de pyridine et 1,16 ml (11,15 mmoles) de chlorure de butyryle puis on poursuit l'agitation pendant 1 heure à 0-5 °C. On laisse revenir la température du mélange à la température ambiante et on agite pendant une nuit à cette température. On ajoute 90 ml de dichlorométhane, on lave avec 2 fois 80 ml d'eau et on sèche sur sulfate de magnésium. On filtre et on évapore à sec. On obtient 6,5 g de produit sous forme d'un composé amorphe. Rendement = 98 %

2.2. 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle

On solubilise 6 g (10,5 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle dans 170 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 170 ml d'eau et 340 ml d'acide acétique puis on chauffe àla température de reflux pendant 5 heures. On évapore le milieu réactionnel, on reprend le résidu dans l'éther et on essore. On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (92:8:0,5). On obtient 3,3 g de produit après cristallisation dans l'éther.

Rendement = 82 %

15 Point de fusion = 166-170 °C

20

Exemple 3 (composé n° 1) acide 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoïque

On solubilise 2,9 g (7,87 mmoles) de 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle dans 50 ml de méthanol, on ajoute 0,630 g (15,74 mmoles) de soude et on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 2 heures. On évapore le méthanol, on reprend le résidu par 70 ml d'eau et on ajuste le pH à 6,5 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 N. On filtre et on sèche sous vide à 60 °C. On obtient 2,68 g de produit.

30 Rendement = 92 %
Point de fusion = 291 °C (fusion avec décomposition)

Exemple 4 (composé n° 6)

N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide

Méthode A

- A.4.1. acide 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1Himidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)
 amino]benzoique
- On met 12 g (19,46 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylmé-thyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino] benzoate de méthyle en suspension dans 120 ml de méthanol, on ajoute 38,93 ml (38,93 mmoles) d'une solution aqueuse de soude 0,1 N et on porte le milieu réactionnel à la
- 15 température de reflux pendant 2 heures. On évapore le méthanol, on refroidit le mélange à 0-5 °C, on l'acidifie à pH 4 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 N et on laisse le milieu réactionnel pendant une nuit à cette température. On filtre, on essore et on sèche sur pentoxyde de phosphore sous vide à 70 °C.

On obtient 10,75 g de produit.

Rendement = 90 %

A.4.2. N-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl] butanamide

Sous azote on met 1,5 g (2,45 mmoles) d'acide 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoïque en suspension dans 10 ml de

- diméthylformamide, on ajoute 0,44 mg (2,69 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 40 °C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 0,208 g (2,45 mmoles) de pipéridine et on laisse le mélange pendant une nuit à 80 °C. On évapore le diméthylformamide, on reprend le résidu par
- 35 100 ml de dichlorométhane puis on lave par 2 fois 35 ml d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5).

5

On obtient 1,0 g de produit. Rendement = 60 %

 $N-[2-[4-(5-m\acute{e}thyl-1H-imidazol-4-yl)pip\acute{e}ridin-1-vl]-$ 5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide On solubilise 1 g (1,47 mmoles) de N-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl) -1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide dans 25 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 25 ml d'eau et 50 ml d'acide acétique puis on chauffe à la température de reflux pendant 10 2 heures. On évapore le milieu réactionnel et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol (90:10). On obtient 0,3 g de produit après cristallisation dans l'éther.

Rendement = 54 % Point de fusion = 139-141,5 °C

Point de fusion = 139-141,5 °C

Méthode B

20

15

Sous azote, on met en suspension 0,7 g (1,89 mmoles) d'acide 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1oxobutyl)amino]benzoïque en suspension dans 7 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,34 g (2,08 mmoles) de 25 1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 60 °C pendant 2 heures. On laisse la température du milieu réactionnel redescendre à 40 °C, on ajoute 0,16 g (1,89 mmoles) de pipéridine et on chauffe le mélange à 85 °C pendant 2 heures. On évapore le diméthylformamide, on reprend 30 le résidu dans l'éther et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol (90:10). On rassemble les fractions adéquates, on évapore à sec et on recristallise dans un mélange eau: méthanol (1:1). On filtre et on sèche sous vide 35 sur pentoxyde de phosphore. On obtient 0,215 g de produit. Rendement = 26 %

Exemple 5 (composé n° 4) 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1oxobutyl) amino] -N- (phénylméthyl) benzamide

5.1. 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]-N-(phénylméthyl) benzamide

Sous azote on met 1,5 g (2,44 mmoles) d'acide 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1oxobutyl) amino] benzoïque en suspension dans 9 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,44 g (2,69 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 60 °C pendant 2 heures. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à 50 °C et on ajoute 0,26 g (2,44 mmoles) de phénylméthylamine puis on chauffe à 80 °C pendant une nuit. On évapore à sec, on reprend le résidu par 100 ml de dichlorométhane et on lave successivement par 40 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique 0,1 M puis par 40 ml d'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en 20 éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol (95:5). On obtient 1,55 g de produit. Rendement = 90 %

5.2. 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-25 oxobutyl) amino] - N- (phénylméthyl) benzamide On solubilise 1,55 g (2,21 mmoles) de 4-[4-[5-m'ethyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1oxobutyl) amino] - N- (phénylméthyl) benzamide dans 35 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 35 ml d'eau et 70 ml d'acide acétique puis on chauffe à la température de reflux pendant 3 heures. On évapore le milieu réactionnel et on purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol (90:10). On 35 rassemble les fractions, on évapore à sec et on laissse cristalliser dans un mélange méthanol:eau. On filtre et on sèche sous vide sur pentoxyde de phosphore à 60 °C. On obtient 0,455 g de produit. Rendement = 45 %

Point de fusion = 233-235 °C

Exemple 6 (composé nº 16a)

3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)éthyl]-4[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide

- 6.1. 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino) éthyl]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzamide
- On met en suspension dans 50 ml de diméthylformamide anhydre 8 g (13,08 mmoles) d'acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin1-yl]benzoïque. On place le mélange sous azote, on ajoute 2,8 g (17 mmoles) de carbonyldiimidazole et on chauffe à 40 °C pendant 2,5 heures. On ajoute 1,2 g (13,08 mmoles) de N,N-diméthyléthylènediamine puis on chauffe le mélange pendant 2,5 heures à 80 °C. On évapore le solvant, on reprend le résidu dans de l'eau et on filtre. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant 20 par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (90:10:1). On obtient 7,6 g de produit.

 Rendement = 85 %
- 25 6.2. 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino) éthyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide

On solubilise 2,3 g (3,38 mmoles) de 3-[(cyclopropyl-carbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino) éthyl]-4-[4-[5-méthyl-1-30 (triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzamide dans un mélange de 50 ml de tétrahydrofurane et 50 ml d'eau et on ajoute 100 ml d'acide acétique glacial. On chauffe le mélange à la température de reflux pendant 2 heures puis on évapore les solvants. On purifie le résidu par

ohromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (90:10:1). On évapore et on reprend le résidu par du dichlorométhane. On filtre, on évapore et on cristallise le produit dans l'éther. On filtre et on sèche sous vide.

On obtient 1,43 g de produit.

Rendement = 96 %

M +H = 439

2 H C #

Exemple 7 (composé n° 16b)

chlorhydrate de 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2(diméthylamino)éthyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4yl)pipéridin-1-yl]benzamide (2:1)

On solubilise 0,8 g (1,82 mmoles) de 3-[(cyclopropyl-carbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)éthyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 2 ml d'une solution 1,75 M d'éther chlorhydrique. On évapore, on cristallise dans l'éther et on filtre. On reprend le résidu dans 25 ml d'isopropanol puis on rince à l'éther.

On obtient 0,67 g de dichlorhydrate.

Rendement = 72 %

M +H = 439

	(I)
lableau	NH N
	O, ME

-					
			ı	Ţ	Point de fusion (°C)
°N	R ₁	R_2	R ₃	zer	On M+H
£3 1	-CH3	-C ₃ H ₇	но-	-	291 (d)
2	-CH3	-C ₃ H ₇	-OCH ₃	1	166-170
ı (m	-CH,	-C ₃ H ₇	-NHCH ₃	-	138-144
4	-CH3	-C ₃ H ₇	HN	ı	233-235

中華之前

	4							
Point de fusion (°C) ou M+H	N.D.	139-141,5	123-129	N.D.	120 (d)	240 (d)	188	130 (d)
Sel	i .	l	l	l' .	1 .	ı		fum. (1:1)
$ m R_3$	O_N_	\sim	$-N \bigvee_{N-CH_3}$	\sim	$-N$ $N-CH_3$	-N $-$	-N N-CH ₃	-N N-CH,
R2	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	-сн ₂ сн (сн ₃) ₂	-CH2CH (CH3) 2	(c(C ₃ H ₇))	-c(C ₃ H ₇)	- c (C ₃ H ₇)
R ₁	-СН ₃	-CH3	-CH3	-сн3	: CH3	-CH ₃	-CH3	-CH ₃
° Z	ហ	9 🛬	7	8	6	10	11	12
		~	JY 85	=	7	. 6	Example.	· ·

_		,										·
	Point de fusion (°C) ou M+H	233-237	236-241,5	425	439	439	438	465	467	440	455	426
	Sel		ı	chlor. (2:1)	-	chlor. (2:1)	I	ı	1	1	ı	
	R ₃	-N $-$ N $-$ N $-$	-NHC (NH) NH ₂	-NH (CH ₂) ₂ NHCH ₃		-NH (CH ₂) ₂ N (CH ₃) ₂	-NHC (NH) N (CH ₃) ₂	CH ₂	$-NH(CH_2)_4N(CH_3)_2$	$-0 (CH_2)_{2N} (CH_3)_{2}$	-NH (CH ₂) ₂ N (CH ₃) ₂	-NHC (NH) NH ₂
	R ₂	-c(C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)		-c(C ₃ H ₇)	- c (C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)	-с (сн ₃) ₃	-с (сн ₃) ₃
	\mathbb{R}_1	-CH ₃	-CH ₃	-CH3		-CH ₃	-CH ₃	-CH3	-CH ₃	-CH3	-CH3	-CH3
	°N	13	14	15	16a	1	17	8	19	20	21	22

せのかんべん

Point de fusion (°C) ou M+H	369
Sel	
R ₃	но-
R ₂	-c(C ₃ H ₇)
R_1	-CH ₃
° N	23

"fum." représente un fumarate et "chlor." un chlorhydrate ; les rapports entre parenthèses représentent le rapport (acide:base) ; l'absence de toute mention signifie que le composé dans la colonne "Point de fusion ou M+H", (d) correspond à une fusion avec décomposition ; point de dans la colonne " R_2 ", $-c(C_3H_7)$ représente un groupe cyclopropyle, fusion pour les composés 1 à 14 et M+H pour les composés 15 à 23 est sous forme de base, dans la colonne "Sel",

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés inhibitrices de l'échangeur sodium/proton et leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

5

10

Ainsi, les composés de l'invention ont été soumis à un test d'inhibition du gonflement des plaquettes sanguines de lapin en milieu acide selon la méthode de Grinstein et al. (In Methods in Enzymology, Fleisher S. And Flusher B., Vol 173, pp 777-790, Academic Press Inc., 1984).

On prélève par ponction cardiaque du sang sur des lapins Néo-Zélandais, en utilisant un anticoagulant citratedextrose. On obtient le plasma riche en plaquettes (PRP) par centrifugation à 1200 rpm pendant 20 minutes à la température ambiante. Après mesure du volume moyen plaquettaire initial , on incube une fraction aliquote de PRP pendant 20 minutes dans un milieu propionate de sodium/acide propionique (140 mM) contenant du chlorure de 20 potassium (1 mM), du chlorure de magnésium (1 mM), du glucose (10 mM) le tout tamponné par de l'Hepes (20 mM) à pH 6,7 et dont l'osmolarité est d'environ 300 mosm/l. L'acide propionique diffuse dans les plaquettes où il se dissocie, provoquant une acidification intra-cellulaire et 25 une activation de l'antiport sodium/proton. L'influx d'ions sodium s'accompagne d'une capture d'eau qui provoque le gonflement des plaquettes. La mesure du volume moyen plaquettaire à la fin de l'incubation, diminuée du volume moyen plaquettaire initial, permet d'estimer le gonflement maximal des plaquettes. On ajoute les produits à tester au milieu d'incubation d'acide propionique aux concentrations voulues, avant l'addition de PRP. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition du gonflement maximum permettant de calculer la CI₅₀ ou concentration inhibant de 35 50% le gonflement maximum. Dans ce test, les CI₅₀ des composés les plus intéressants

A ce titre ils peuvent être utilisés dans le traitement et

de l'invention sont inférieures à 10 μ M.

30

la prévention de différentes formes de pathologies telles que l'hypertension artérielle et pulmonaire, l'arythmie cardiaque, l'ischémie cardiaque, l'infarctus cardiaque, l'insuffisance cardiaque et l'angine de poitrine, les ischémies des organes périphériques, des membres inférieurs et du système nerveux central, les néphropathies, les oedèmes, les fibroses et les cancers, ainsi que les maladies caractérisées par des hyperplasies et hypertrophies des vaisseaux ou du coeur.

10 Ils peuvent aussi être utilisés pour la protection des organes dans les opérations de chirurgie ou de transplantation d'organe.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres substances telles que les nitrates, les antagonistes du calcium, les bêta-bloquants, les antithrombotiques, les thrombolytiques, les salicylates.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, etc. en association avec des excipients convenables. Ces formes sont dosées pour permettre une administration de 1 à 1000 mg/kg de 1 à 4 fois par jour.

Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique ou sublinguale.

Revendications

1. Composés de formule (I)

5

10

dans laquelle

15 R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle et

20 R_3 représente soit un groupe $-OR_4$, soit un groupe $-O(CH_2)_nNR_5R_6$, soit un groupe $-NHC(NH)NH_2$, soit un groupe $-NHC(NH)N(CH_3)_2$, soit un groupe $-NR_5R_6$, soit un groupe $-NR_5(CH_2)_nNR_6R_7$.

25 soit un groupe -N X, X étant choisi parmi les $(CH_2)_m$

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes -CHR₈, -NR₈, -SO- et -SO₂-, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle (C₁-C₅)alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl (C₁-C₆)alkyle, ou un groupe hétéroaryle de 5 à 6 côtés les hétéroatomes étant choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre et d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4, ainsi que leurs sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que
 R₁ représente un groupe (C₁-C₄) alkyle droit ou ramifié,
 R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié,
 soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle, et
 R₃ représente soit un groupe -OR₄, soit un groupe
 -O(CH₂)_nNR₅R₆, soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe
 -NHC(NH)N(CH₃)₂, soit un groupe -NR₅R₆, soit un groupe

parmi l'atome d'oxygène et les groupes -CHR₈, -NR₈, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, un groupe phényle, un groupe phényl (C₁-C₆)alkyle ou un groupe hétéroaryle de 5 à 6 côtés, l'hétéroatome étant un atome d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides

Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 caractérisés en ce que R₁ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, et R₃ représente soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe

-NR₅ (CH₂)_nNR₆R₇, soit un groupe — N X X étant un CH_2)_m

pharmaceutiquement acceptables.

groupe -NR₈, R₅, R₆, R₇ et R₈ étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, m = 1 ou 2 et n = 2, 3 ou 4, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

4. Le 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)

éthyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl] benzamide, le 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)butyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le N-(aminoiminométhyl)-3-[(2,2-diméthyl-1-5 oxopropyl) amino] -4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl) pipéridin-1-yl]benzamide, le N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl) pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl] phényl] -3-méthylbutanamide, le N-[2-[4-(5-méthyl-1Himidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl) carbonyl]phényl]cyclopropanecarboxamide, le N-[2-(diméthyl-10 amino) éthyl] -3-[(2,2-diméthyl-1-oxopropyl) amino] -4-[4-(5méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le N-(aminoiminométhyl)-3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide et le 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(méthylamino)éthyl]-4-15 [4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, à l'état de base libre ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

20 5. Procédé de préparation des composés de formule (Ia) selon la revendication 1

$$0 = \begin{pmatrix} R_2 \\ NH \\ R_4 OOC \end{pmatrix}$$

$$(Ia)$$

dans laquelle R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄) alkyle droit ou ramifié, R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle (C₁-C₅) alkyle et R₄ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié, procédé caractérisé en ce que l'on déprotège le noyau imidazole d'un composé de formule (VIII)

5

15

25

dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié pour obtenir un composé de de formule (Ia) dans laquelle R_4 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié puis que l'on réalise si nécessaire une hydrolyse de la fonction ester pour obtenir un composé de formule (Ia) dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène.

6. Procédé de préparation des composés de formule (Ib) selon la revendication 1

dans laquelle R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle

(C₁-C₅)alkyle et R₉ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VIII)

35

$$ROOC \longrightarrow NH$$
 R_1
 $C(C_6H_5)_3$

(VIII)

dans laquelle R représente un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié, R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄) alkyle droit ou ramifié et R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle (C₁-C₅) alkyle, avec un composé de formule H₂NC(NH)N(R₉)₂ dans laquelle R₉ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle pour obtenir un composé de formule (XI)

10

$$(R_9)_2N \longrightarrow R_2$$

$$NH \longrightarrow NH \longrightarrow R_1$$

$$N \longrightarrow N$$

$$C(C_6H_5)_3$$
(XI)

dont on déprotège le noyau imidazole.

7. Procédé de préparation des composés de formule (Ic)

dans laquelle R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle (C₁-C₅)alkyle et R₃ représente soit un groupe -OR₄ (R₄ étant un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, cyclo(C₃-C₇)alkyle, cyclo(C₃-C₇)alkyle(C₁-C₅)alkyle, phényle, phényl(C₁-C₆)alkyle ou hétéroaryle), soit un groupe -O(CH₂)_nNR₅R₆, soit un groupe -NR₅R₆, soit un groupe -NR₅C₆, soit un groupe -NR₅C₇ (R₅, R₆, R₇ et n étant tels que définis dans la revendication 1),

soit un groupe
$$-N$$
 X X étant choisi parmi les $(CH_2)_m$

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes -CHR $_8$, -NR $_8$, -SO- et -SO $_2$ - et R $_8$ et m étant tels que définis dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (VIII)

5

$$\begin{array}{c|c}
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\$$

10

dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe (C_1-C_5) alkyle, en milieu basique et on obtient un composé de formule (IX)

20

HOOC
$$R_2$$

$$NH$$

$$R_1$$

$$N$$

$$C(C_6H_5)_3$$

25

que l'on fait réagir avec un composé de formule R_3H où R_3 est tel que défini précédemment et on obtient un composé de 30 formule (X)

$$O = \begin{pmatrix} R_2 \\ NH \\ R_1 \\ N \\ C (C_c H_c) \end{pmatrix}$$
(X)

dont on déprotège le noyau imidazole.

- 8. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 9. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle 5 contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 98/01288

		101/11/ 35/ 01256	
A. CLASS	FICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/1 A61K31/415 C07D401/1	4 -	
According to	o international Patent Classification (IPC) or to both national classification	n and IPC	
	SEARCHED		
IPC 6	cumentation searched (classification system followed by classification s CO7D A61K	ymbole)	-
Documenta	ion searched other than minimum documentation to the extent that such	documents are included in the fields searched	: ·
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data base (und, where practical, search terms used)	·
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the releva	nt passages Relevan	t to claim No.
A	EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 Marc see abstract; claim 18	n 1995	
Α	EP 0 197 840 A (INSERM) 15 October see claim 1	1986	
<u>, , , , , , , , , , , , , , , , , , , </u>			
Furti	er documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in annex.	
"A" docume consid "E" earlier of filing d "L" docume which in citation "O" docume other in "P" docume	nt defining the general state of the art which is not ared to be of particular relevance ocument but published on or after the international are in which may throw doubts on priority claim(e) or a cited to establish the publicationdate of another or or other special reason (as specified) The referring to an oral disclosure, use, exhibition or teams at published prior to the international filing date but	later document published after the international filing of priority date and not in conflict with the application cited to understand the principle or theory underlying invention. document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered involve an inventive step when the document is taken document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step with document is combined with one or more other such or ments, such combination being obvious to a person to in the art.	but the to n alone in een the socu-
	ctual completion of theinternational search	Date of mailing of the international search report	
14	September 1998	21/09/1998	
Name and m	Latting address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer De Jong, B	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Hormation on patent family members

Inter nai Application No PCT/FR 98/01288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0640593	A 01-03-1995	DE 4325822 A	02-02-1995
		AT 161532 T	15-01-1998
		AU 677337 B	17=04-1997
		AU 6881194 A	09-02-1995
		CA 2129159 A	01-02-1995
		DE 59404874 D	05-02-1998
		DK 640593 T	27-04-1998
		ES 2112453 T	01-04-1998
•		FI 943548 A	01-02-1995
		GR 3025798 T	31-03-1998
		HU 68031 A,B	29-05-1995
		JP 7089938 A	04-04-1995
		NO 942837 A	01-02-1995
		NZ 264117 A	21-12-1995
	•	US 5719169 A	17-02-1998
EP 197840 /	\ 15-10-1986	FR 2579596 A	03-10-1986
		JP 2033924 C	19-03-1996
		JP 7068239 B	26-07-1995
,	•	JP 61267574 A	27-11-1986
		US 4707487 A	17-11-1987

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der: → internationale No
PCT/FR 98/01288

CLASSEMENT DEL'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C070401/04 A61K31/415 C070401/14 Serion la cizastication internationale des brevets (CIB) ou à la fots sesion la classification nationale et la CIB B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Cocumentation minimals consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K Documentation consultée autre que la documentationminimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherchise de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et al cela est réalisable, termes de recherchises) C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Catégorie Identification des documents cités, avec, le cas échéant, findicationdes passages pertinents R. EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 A EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986 voir revendication 1
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K Documentation consultée autre que la documentationminimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche de données de données et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Catégorie * Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents A EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 A EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 CO7D A61K Documentation consultée autre que la documentationminimale dans la mesure ou ces documents relèvent des donnaines sur lesquels a porté la recherche de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherchisées) C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Catégorie * Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents A EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 A EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 CO7D A61K Documentation consultée autre que la documentationminimale dans la mesure ou ces documents relèvent des domaines sur lesquels à porté la recher des données electronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche internationale (nom
Documentation consultée autre que la documentationminimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche la commentation de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Catégorie* Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents A EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche) C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Catégorie * Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents A EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Catégorie * Identification des documents cités, avec, le cas échéant, findication des passages pertinents no. des revendications vis A EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 A EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Catégorie * Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents no. des revendications vis A EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
Catégorie * Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents no. des revendications vis A EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 A EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
Catégorie * Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents no. des revendications vis A EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars 1995 voir abrégé; revendication 18 EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
voir abrégé; revendication 18 EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre 1986
Votr la suite du cadre C pour la finde la liste des documents X Les documents de families de brevets sont indiquésen anne
Calégories spéciales de documents cités: "T" document utérieur publié après la date de dépôt international ou l' A" document définissant l'état général de latechnique, non date de priorité et n'appartement pas à l'état de la
considéré comme particulièrement partinent document antérieur, mais publié à la date dedépôt international ou après cette date "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne p
document pouvant jeter un doute sur une revendoation de priorité ou cité pour déterminer la date depublication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
O" document se référant à une divulgation crais, à un usage, à lorque le document est associé à un ou plusieurs autres une exposition ou tous autres moyens deux évidents
P° document publié avant la date de dépôtintemational, mais pour une personne du métier postérieurement à la date de priorité revendiquée "ā." document qui fait partie de la même famillede brevets
Date à laquelle la recherche internationale a étéeffectivement achavée Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 21/09/1998
14 septembre 1998 21/09/1998 lom et adresse postale de l'administrationchargée de la recherche internationale Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016 De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifsx membres de familles de brevets

PCT/FR 98/01288

	ument brevet cit oport de recherc		Date de publication		mbre(s) de la ille de brevet(s)	Date de publication
EP	0640593	Α	01-03-1995	DE	4325822 A	02-02-1995
				AT	161532 T	15-01-1998
				AU	677337 B	17-04-1997
				AU	6881194 A	
				CA	2129159 A	
				DE	59404874 D	05-02-1998
				DK	640593 T	27-04-1998
				ES	2112453 T	01-04-1998
				FI	943548 A	01-02-1995
				GR	3025798 T	31-03-1998
				HU	68031 A	A,B 29-05-1995
				JP	7089938 A	04-04-1995
				NO	942837 A	01-02-1995
				NZ	264117 A	21-12-1995
				US	5719169 A	17-02-1998
EP	197840	Α	15-10-1986	FR	2579596 A	03-10-1986
				JP	2033924	
				JP	7068239 B	26-07-1995
				JP	61267574 A	27-11-1986
				US	4707487 A	17-11-1987